

Casuïstiek

Niet alle plaatjes vullen gaatjes

A. A. M. ERMENS¹, E. C. M. WIJN-MAAS¹, J. G. BURY¹ en L. T. VLASVELD²

Bij een patiënt met essentiële trombocytose (ET) welke behandeld werd met acetylsalicylzuur werd een verhoogde bloedingsneiging geconstateerd. Oriënterend laboratoriumonderzoek toonde een verlengde APTT en een verlengde bloedingstijd aan. De FVIII:C en vWF:Ag waren (laag) normaal. De vWF:RCo was verlaagd. Vermoed werd dat er sprake was van een verworven ziekte van von Willebrand. Reductie van het trombocytenaantal met behulp van hydroxyureum leidde tot een verhoging van de vWF:RCo, vWF:Ag en FVIII:C en een normalisering van de bloedingstijd. Tijdens deze therapie werden geen verdere bloedingscomplicaties waargenomen. Geconcludeerd wordt dat bij patiënten met ET, voor de behandeling met acetylsalicylzuur een stollingsonderzoek verricht dient te worden.

Trefwoorden: essentiële trombocytose; bloedingsneiging; von Willebrand; acetylsalicylzuur

Ziektegeschiedenis

Voorjaar 1996 bezocht de 68-jarige patiënt A de polikliniek chirurgie van ons ziekenhuis in verband met een peri-anaal abces. Het betreffende abces ontlastte zich via de urethra. Bij verder onderzoek werd door de uroloog een divertikel van de urethra geconstateerd. Besloten werd deze chirurgisch te verwijderen. Bij het daaraan voorafgaande pre-operatieve onderzoek werd een trombocytenaantal van $1224 \times 10^9/l$ vastgesteld (referentiewaarden: $150-350 \times 10^9/l$). De uroloog verwees de patiënt vervolgens voor verder onderzoek naar de internist-hematoloog.

De patiënt had geen spontane klachten. Hij had in 1942 een ongeval gehad waarbij amputatie van zijn linkerarm was verricht. Verder bleek de patiënt al jaren hoofdpijn, nekklachten en pijn in de tenen te hebben waarvoor hij al geruime tijd acetylsalicylzuur gebruikte (300 mg/dag). Hij had geen tekenen van verhoogde trombose-niging, noch van hemorragische diathese. Wel had hij af en toe jeuk welke overigens niet gerelateerd was aan douchen. Hij had geen pijnlijke rode voeten in de zin van een erytromelalgie. De patiënt vertelde echter wel dat wanneer hij de acetyl-

salicylzuur vergat in te nemen, de tenen met name de derde, vierde en vijfde teen, rood en pijnlijk werden. Hij had geen visus- of dyspnoe-klachten. Wel was hij de laatste tijd wat vergeetachtig. De familie-anamnese leverde geen bijzonderheden op. De patiënt rookte niet. Het lichamelijke onderzoek leverde behalve een lichte splenomegalie geen bijzonderheden op. De belangrijkste resultaten van het op dat moment verrichte laboratoriumonderzoek zijn weergegeven in tabel 1. Bij beenmergonderzoek werd een zeer sterke toename van met name jonge megakaryocyten waargenomen. De erytropoëse was licht megaloblastair. Op basis van de verkregen gegevens werd de diagnose essentiële trombocytose (ET) gesteld.

Bij ET wordt over het algemeen bij een trombocytenaantal tot de $1000 \times 10^9/l$ een afwachtend beleid gevoerd met alleen acetylsalicylzuur als trombocyten-aggregatieremmer. Gezien het feit dat patiënt spoedig een operatie moest ondergaan was reductie van het trombocytenaantal geïndiceerd teneinde de kans op post-operatieve trombo-embolische processen te verkleinen. Om die reden werd gestart met hydroxyureum.

Bij het eerste controlebezoek, een week later, meldde de patiënt de vorming van een fors hematoom op de plaats van de crista-boring. De toediening van acetylsalicylzuur werd gestaakt. De bevindingen van het toen verrichte stollingsonderzoek zijn weergegeven in tabel 2. Op basis van de verlengde bloedingstijd en de verlengde APTT werd vermoed dat er bij deze patiënt sprake was van een verworven vorm van de ziekte van von Willebrand. Bij verder stollingsonderzoek waren de factor VIII concentratie (FVIII:C) en de von Willebrand ristocetine cofactor activiteit

Tabel 1. Oriënterend laboratorium onderzoek

Bepaling	uitslag	ref. waarden
BSE	1	2-10 mm/uur
Hb	11.0	7,8-10,5 $\times 10^9/l$
Ht	0,51	0,36-0,49 l/l
Leukocyten	12,5	3-11 $\times 10^9/l$
Trombocyten	1087	120-350 $\times 10^9/l$
Kalium	6,2	3,3-5,1 mmol/l
Vitamine B12	483	160-830 pmol/l
Leukocyten Alk. Fosfatase	99	20-100 punten

Klinisch Laboratorium¹ en Afdeling Interne Geneeskunde², Diaconessenhuis Eindhoven

Correspondentieadres: Dr. ir. A.A.M. Ermens, Klinisch Laboratorium, Diaconessenhuis, Postbus 90052, 5600 PD Eindhoven. Ingekomen: 20.12.96

Tabel 2. De stollingsstatus van patiënt A

Bepaling	uitslag	ref. waarden
PT	12,7	10,0-12,5 s
APTT	40,8	25,0-33,0 s
Fibrinogeen	1,9	2,0-4,0 g/l
Bloedingstijd (Ivy)	600, 360, 360	< 240 s
Factor VIII:C	48	50-150 %
vWF:RCo	42	> 50 %
vWF:Ag	56	50-150 %

Factor VIII:C: stollingsfactor VIII; vWF:Ag: von Willebrand gerelateerd antigeen; vWF:RCo: von Willebrand ristocetine cofactor activiteit.

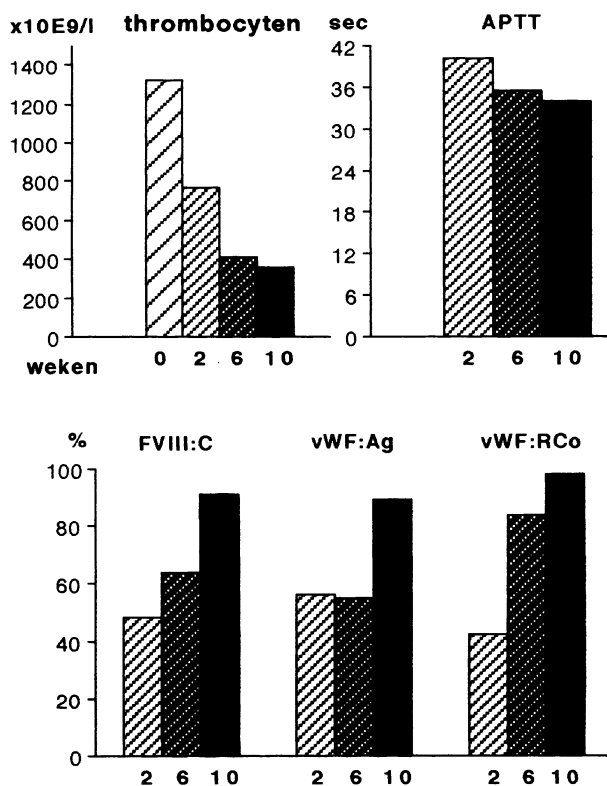
(vWF:RCo) verlaagd. De von Willebrand antigeen concentratie (vWF:Ag) was laag normaal (zie tabel 2). Tijdens de verdere behandeling met hydroxyureum werd het verloop van de daarvoor relevante stollingsparameters vervolgd. Figuur 1 laat zien dat de reductie van het trombocytenaantal gepaard ging met een normalisatie van de APTT, FVIII:C, vWF:RCo en vWF:Ag. De bloedingstijd corrigeerde eveneens (uitslagen zijn niet vermeld). Deze resultaten bevestigden het aanvankelijke vermoeden dat er sprake was van een verworven vorm van de ziekte van von Willebrand. Tijdens de verdere behandeling traden geen bloedingscomplicaties meer op. Uiteindelijk zal de patiënt zodra er een stabiel trombocytenaantal rond de $400 \times 10^9/l$ of lager is bereikt geoperreerd worden.

Beschouwing

Essentiële trombocytose is een myeloproliferatieve aandoening welke gekenmerkt wordt door een abnormale proliferatie van de megakaryocyten. Ten gevolge daarvan is het trombocytenaantal meestal sterk verhoogd ($> 1000 \times 10^9/l$). Granulocytose en erythrocytose kunnen eveneens voorkomen, zij het minder frequent. Bij ET zijn de score van alkalische fosfatase in leukocyten en het serum vitamine B12 niet verhoogd (tabel 1) dit in tegenstelling tot patiënten met polycythemia vera.

De primaire klinische verschijnselen van ET zijn paradoxaal. Zowel vaatocclusie en trombose als hemorragische diathese kunnen optreden. De behandeling van ET bestaat uit remming van de trombocytenaggregatie met behulp van acetylsalicylzuur en reductie van het trombocytenaantal met behulp van cytostatica of interferon. Opvallend is dat juist bij hoge trombocytenaantallen bloedingen kunnen optreden. De verhoogde bloedingsneiging wordt meestal toegeschreven aan de dysfunctie van de trombocyten. Deze casus toont aan dat de verhoogde bloedingsneiging ook het gevolg kan zijn van een verworven ziekte van von Willebrand.

Een verworven ziekte van von Willebrand op basis van ET is in de literatuur al meerdere malen beschreven (1-4). Zoals bij de besproken patiënt wordt deze gekenmerkt door een verlaagde vWF:RCo en (laag) normale waarden voor FVIII:C en vWF:Ag. Voor het



Figuur 1. Stollingsstatus van patiënt A in relatie tot de periode van de cytostaticatherapie (in weken).

ontstaan van een verworven ziekte van von Willebrand bij ET zijn meerdere verklaringen mogelijk. Zo zouden proteolytische enzymen, afkomstig uit trombocyten, tot versnelde afbraak van vWF kunnen leiden (5). Een andere theorie suggereert dat bij een toegenomen trombocytenaantal de grotere vWF-multimeren geabsorbeerd worden aan trombocytenmembranen (6). Recent onderzoek heeft aangetoond dat er een relatie bestaat tussen de afname van de grote vWF-multimeren en het trombocytenaantal bij patiënten met ET (7). Deze bevinding is in overeenstemming met het reeds bekende fenomeen dat bij patiënten met een trombopenie de vWF juist toeneemt (8).

Bij vWF-multimerenanalyse* van monsters van patiënt A met behulp van elektroforese werden geen afwijkingen in het patroon aangetoond. Echter, de onderzochte monsters hadden een trombocytenaantal $< 771 \times 10^9/l$ en Van Genderen et al. toonden aan dat veranderingen in het vWf-multimerenpatroon pas duidelijk worden bij een trombocytenaantal boven de $1000 \times 10^9/l$ (7).

Overigens treedt reductie van de vWF niet alleen op bij ET maar ook bij patiënten met reactieve trombocytose, bijvoorbeeld na splenectomie (7). Toch bestaat bij deze patiëntengroep geen verhoogde bloedingsneiging. Dit kan verklaard worden door het tijdelijke karakter van de trombocytose en de normale functionaliteit van de circulerende trombocyten.

* De vWF-multimerenanalyse werd verricht in het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst (CLB) te Amsterdam

Daarnaast is vWF een acute fase eiwit hetgeen bij dit type patiënten leidt tot verhoogde plasmaconcentraties.

Behandeling van bloedingen bij patiënten met ET kan plaatsvinden met DDAVP of vWF-concentraten doch vergroten de kans op trombo-embolische complicaties. Reductie van het aantal circulerende trombocyten met behulp van cytostatica, of in acute situaties door middel van tromboferese, is dan ook te prefereren.

Het toegenomen bloedingsrisico bij patiënten met ET is reeds langer beschreven. Een directe relatie tussen de vergrote kans op hemorragische diathese en verlaagde vWF-concentratie is voor de hand liggend, maar (nog) niet aangetoond. Toch is op basis van de recente literatuur het routinematige gebruik van acetylsalicylzuur voor de aggregatieremming bij trombocytenaantallen boven de $1000 \times 10^9/L$ discutabel, ten slotte vullen niet alle plaatjes gaatjes (7). Deze casus toont aan dat in dergelijke situaties een evaluatie van de stollingsstatus (APTT, PT, trombocyten, bloedingsstijd) zinvol kan zijn bij het inschatten van een eventueel bloedingsrisico.

Literatuur

1. Budde U, Schaefer G, Mueller N et al. Acquired von Willebrand's Disease in the Myeloproliferative Syndrome. *Blood* 1984; 64: 981-985.
2. Raman BKS, Sawdyk M and Saeed SM. Essential Thrombocythemia with Acquired von Willebrand's disease. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 102-106
3. Murakawa M, Okamura T, Tsutsumi K et al. Acquired von Willebrand's Disease in Association with Essential Thrombocythemia: Regression following Treatment. *Acta Haematol* 1992; 87: 83-87.
4. Casonato A, Fabris F, Boscaro M and Girolami A. Acquired Type I von Willebrand's Disease in a Patient with Essential Thrombocytosis. *Acta haematol* 1986; 75: 188-189.
5. Budde U, Dent JA, Berkowitz SD, Ruggeri ZM and Zimmerman TS. Subunit composition of plasma von Willebrand factor in patients with the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1986; 68: 1213-1217.
6. Van Genderen PJJ, Leenknecht H, Michiels JJ and Budde U. Acquired von Willebrand disease in Myeloproliferative Disorders. *Leukemia and Lymphoma* 1996; 22: 79-82.
7. van Genderen PJJ, Budde U, Michiels JJ, van Strik R and van Vliet HHDM. The reduction of large von Willebrand factor multimers in plasma in essential thrombocythaemia is related to the platelet count. *Br J Haematol* 1996; 93: 962-965.
8. Casonato A, Fabris F, Boscaro M and Girolami A. Increased Factor VIII/vWF Levels in Patients with Reduced Platelet Number. *Blut* 1987; 54: 281-288.

Summary

A case of bleeding tendency in essential thrombocythemia. Ermens AAM, Wijn-Maas ECM, Bury JG and Vlasveld LT. Ned Tijdschr Klin Chem 1997; 22: 51-53.

A patient with essential thrombocythemia (ET), treated with acetylsalicylic acid, showed a bleeding tendency. Both Activated Partial Thromboplastin Time and the bleeding time were prolonged. Levels of FVIII:C and vWF:Ag were (sub)normal. The vWF:RCo was decreased. The existence of an acquired form of von Willebrand disease was suspected. Reduction of the thrombocyte count with hydroxyurea resulted in increasing levels of vWF:RCo, vWF:Ag and vWF:C. The bleeding time normalised. During treatment no further bleedings occurred. It is concluded that treatment of patients with ET with acetyl salicylic acid requires the pre-treatment evaluation of coagulation parameters.

Key-words: essential thrombocythemia; bleeding tendency; von Willebrand; salicylic acid

Ned Tijdschr Klin Chem 1997; 22: 53-55

Passieve overdracht van een irregulaire antistof bij transfusie van packed cells

P. van 't SANT¹ en F.H.M. WELLE²

Bij een patiënte die binnen 24 uur 3 eenheden packed cells kreeg, traden verschijnselen van een transfusiereactie op. Hoewel geen hemolyse of andere oorzaak voor een transfusiereactie kon worden aangetoond, was bij de patiënte een vrij sterke anti-K aantoonbaar die 24 uur eerder niet gevonden was. Na anderhalve maand bleek de antistof niet meer aantoonbaar. De anti-K was waarschijnlijk afkomstig van een toege-

diende eenheid packed cells. Een van de donoren bleek een anti-K met een titer van 1:4000 te hebben. Bij een dergelijk hoge titer kan zelfs de toediening van maximaal ca. 35 ml ingesloten plasma bij packed cells tot een onacceptabel hoge titer bij de ontvanger leiden waardoor transfusiereacties beslist niet uitgesloten zijn.

Trefwoorden: irregulaire antistof; passief verkregen antistof; anti-K; transfusie; packed cells

Klinisch chemisch laboratorium, Sint Anna Ziekenhuis, Oss¹ en Stichting Regionale Bloedbank Rode Kruis N.O. Brabant, 's-Hertogenbosch²

Correspondentie: F.H.M. Welle, arts, Stichting Regionale Bloedbank Rode Kruis N.O. Brabant, Muntelbolwerk 1b, 5213 SZ 's-Hertogenbosch.
Ingekomen: 17.12.96

Over het algemeen wordt aangenomen dat bij transfusie van packed cells de eventuele aanwezige irregulaire antistoffen in het ingesloten plasma geen gevaar opleveren voor de ontvanger (1,2). De reden hiervoor is dat de geringe hoeveelheid ingesloten plasma zo sterk verdund zou worden dat de resterende titer te